

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c. 169/34

A 61 k, 17/06

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.:

12 o, 25/05

30 h, 2/10

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2222 491

Aktenzeichen: P 22 22 491.5

Anmeldetag: 8. Mai 1972

Offenlegungstag: 16. November 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

7. Mai 1971

33

Land:

Ungarn

31

Aktenzeichen:

RI-429

54

Bezeichnung:

Steroid-21-salpetersäureester der Pregnanreihe, ihre Verwendung und Verfahren zur Herstellung derselben

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar RT, Budapest

Vertreter gem. § 16 PatG:

Beszedes, St. G., Dipl.-Chem. Dr., Patentanwalt, 8060 Dachau

72

Als Erfinder benannt:

Toth, Jozsef, Dr., Szeged; Boor geb. Mezci, Anna;  
Görgenyi geb. Kiss, Katalin; Kovatsits, Mate; Szen. Tamas;  
Czizer, Eva, Dr.; Holly, Sandor, Dr.; Budapest (Ungarn)

BEST AVAILABLE COPY

DT 2222 491

DR. STEPHAN G. BESZÉDES  
PATENTANWALT

806 DACHAU bei MÜNCHEN  
POSTFACH 1168  
AM HEIDEWEG 2

2222491

TELEPHON: DACHAU 4371  
Postscheckkonto München 1368 71  
Bankkonto Nr. 90 637 bei der Kreis- und Stadt-  
sparkasse Dachau-Indersdorf

P 440

B e s c h r e i b u n g

zur Patentanmeldung

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T.

Budapest, Ungarn

betreffend

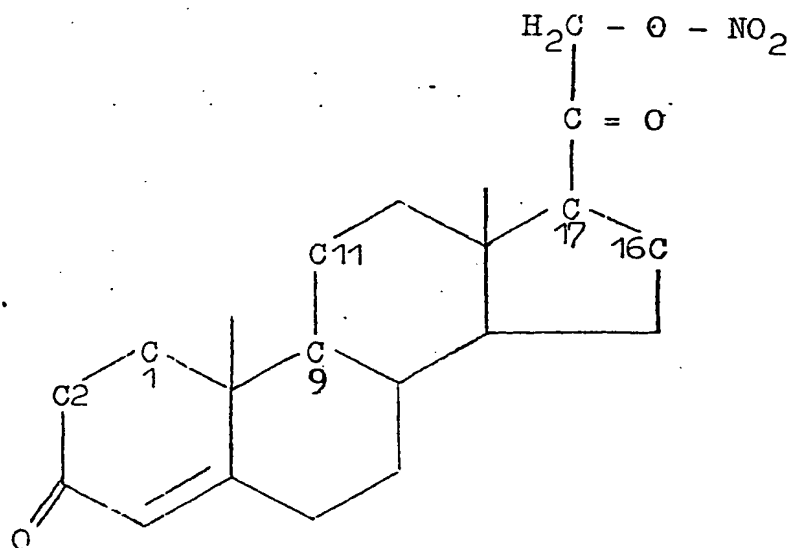
Steroid-21-salpetersäureester der Pregnanreihe, ihre  
Verwendung und Verfahren zur Herstellung  
derselben

Die Erfindung betrifft neue Steroid-21-salpetersäureester der Pregnanreihe, ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als entzündungshemmende, antiallergische und cardiotrope Mittel, sowie ein Verfahren zur Herstellung derselben.

Die bekannten Steroidsalpetersäureester sind leicht herstellbar und isolierbar. Wegen ihrer Beständigkeit (C. Djerassi, Steroid Reactions, Seite 75 bis 76 [1963]) sind sie sehr gut für die Maskierung von Hydroxygruppen verwendbar. Auf Grund dieser wertvollen Eigenschaften sind die Salpetersäureester zur

Herstellung von anderen in der Therapie angewandten Steroidverbindungen verwendbar, haben aber auch selbst wertvolle pharmakologische Wirkungen.

Gegenstand der Erfindung sind Steroid-21-salpetersäureester der Pregnanreihe der allgemeinen Formel

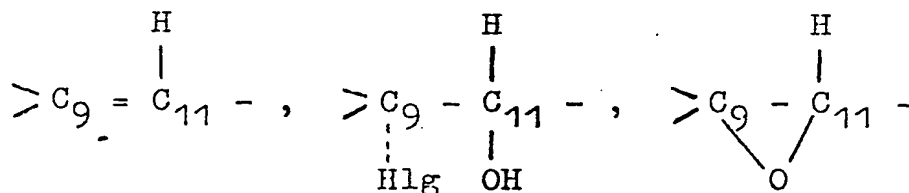


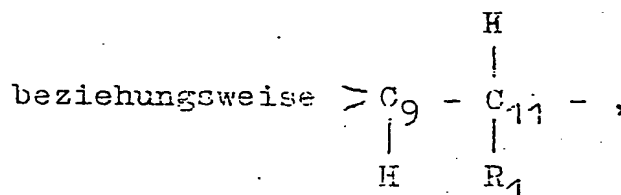
I ,

worin

$C_1 - C_2$  eine Einfach- oder Doppelbindung bedeutet,

$C_9 - C_{11}$  für eine Gruppe der Formeln





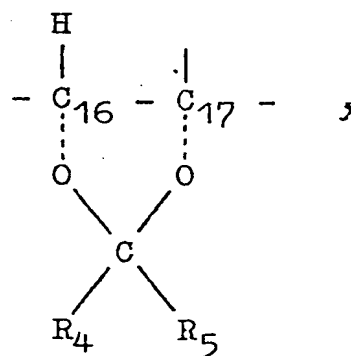
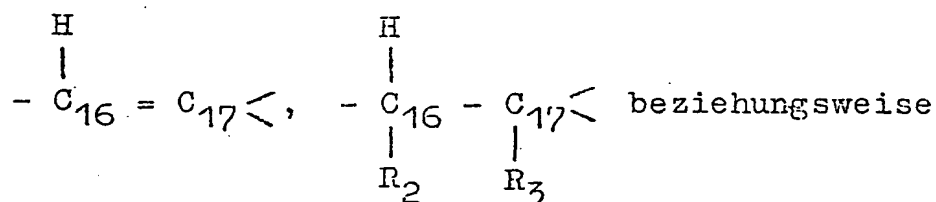
in welchen

Hlg Halogen bedeutet und  
 $\text{R}_1$  eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Hydroxy-  
 gruppe oder eine in Form  
 eines Esterderivates  
 maskierte  $\alpha$ - oder  $\beta$ -  
 -Hydroxygruppe darstellt,

steht

und

$\text{C}_{16} - \text{C}_{17}$  eine Gruppe der Formeln



in welchen

$\text{R}_2$

für Wasserstoff, einen

$R_3$ 

$\alpha$ - oder  $\beta$ -Methylrest, eine  
 $\alpha$ - oder  $\beta$ -Hydroxygruppe  
 oder eine in Form eines  
 Esterderivates maskierte  
 $\alpha$ - oder  $\beta$ -Hydroxygruppe  
 steht,

eine  $\alpha$ -Hydroxygruppe oder  
 eine in Form eines Ester-  
 derivatives maskierte  
 $\alpha$ -Hydroxygruppe dar-  
 stellt

und

 $R_4$  und  $R_5$ 

gleiche oder verschiedene  
 Substituenten, und zwar  
 Wasserstoff, Alkylreste mit  
 1 bis 4 Kohlenstoffatomen  
 oder, gegebenenfalls ring-  
 substituierte, Phenyl- oder  
 Aralkylreste bedeuten,

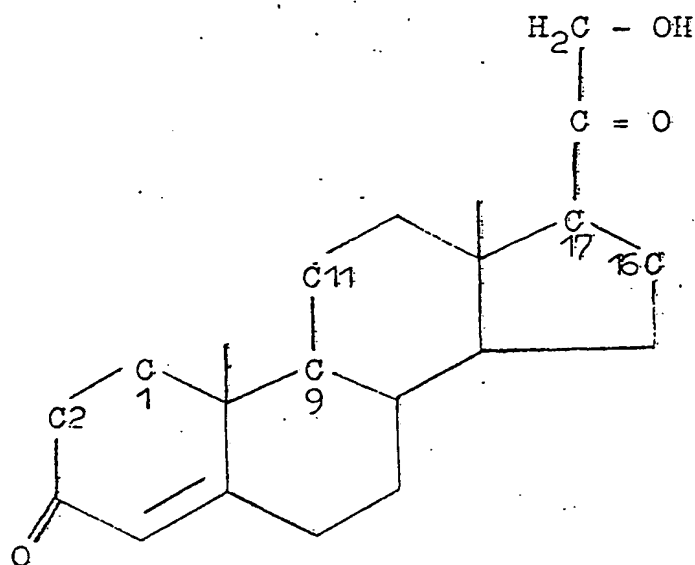
darstellt.

Ferner sind erfindungsgemäß Arzneimittel, welche 1 beziehungsweise mehrere der obigen Verbindungen als Wirkstoff beziehungsweise Wirkstoffe enthalten beziehungsweise aus dieser beziehungsweise diesen bestehen, vorgesehen.

Die erfindungsgemäßen Steroid-21-salpetersäureester haben nämlich nach den pharmakologischen Untersuchungen der Anmelderin entzündungshemmende, antiallergische und cardiotrope Wirkungen. Bei einzelnen Verbindungen ist auch eine gefäßerweiternde Wirkung nachweisbar. Ferner sind sie zur Herstellung von anderen therapeutisch wirksamen Steroidverbindungen verwendbar.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Steroid-21-salpetersäureester, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß

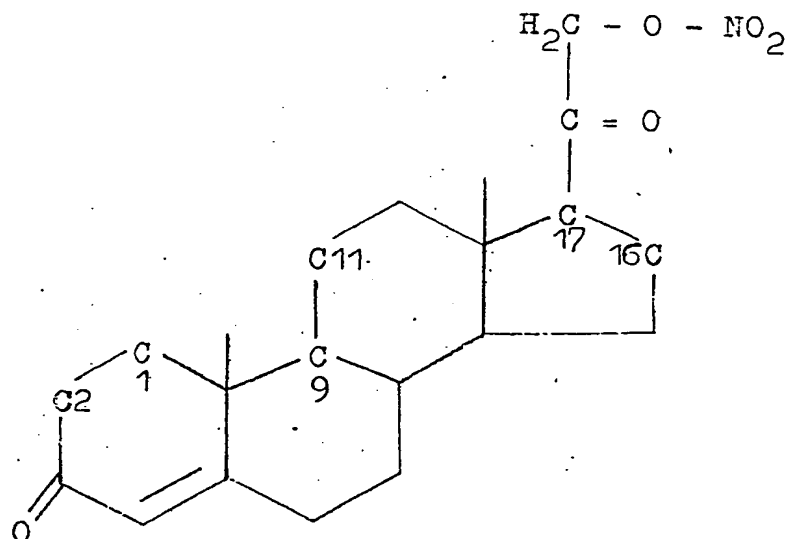
- a) Steroid-21-alkohole der Pregnanreihe der allgemeinen Formel



II

worin  $C_1 - C_2$ ,  $C_9 - C_{11}$ ,  $C_{16} - C_{17}$ , Hlg.,  
 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  wie oben fest-  
 gelegt sind, in an sich bekannter Weise zu  
 Steroid-21-salpetersäureestern verestert werden  
 oder

- b) Steroid-21-salpetersäureester der Pregnanreihe der  
 allgemeinen Formel



I.

worin  $\text{C}_1 - \text{C}_2$ ,  $\text{C}_9 - \text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{16} - \text{C}_{17}$ , Hlg,  
 $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  wie oben  
 festgelegt sind, in an sich bekannter Weise in  
 andere Steroid-21-salpetersäureester der allge-  
 meinen Formel I überführt werden

und gegebenenfalls die erhaltenen Steroid-21-salpetersäureester  
 anschließend in an sich bekannter Weise isoliert werden.

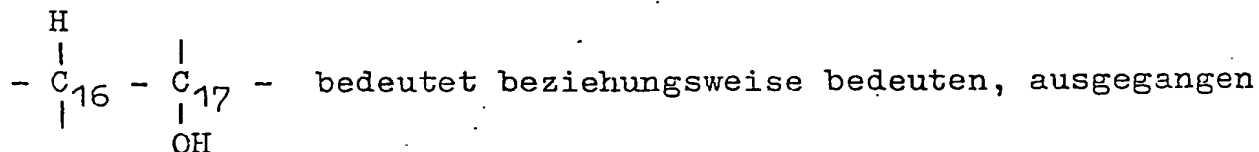
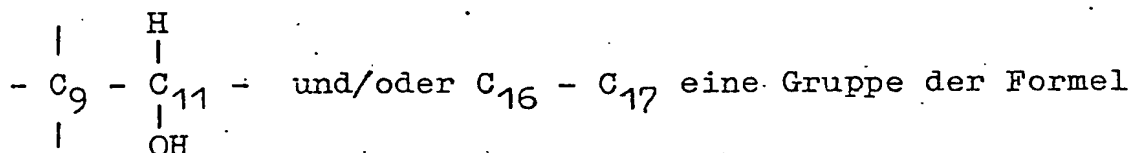
Nach der ersten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Ver-  
 fahrens können die Steroid-21-salpetersäureester beispielsweise  
 so hergestellt werden, daß Steroid-21-alkohole der allge-  
 meinen Formel II in einem Lösungsmittel in an sich bekannter  
 Weise mit einem Gemisch von konzentrierter Salpetersäure und  
 Essigsäureanhydrid verestert werden, und zwar in der Weise, daß  
 die den Steroid-21-alkohol enthaltende Lösung zum gekühlten Ge-  
 misch von Salpetersäure und Essigsäureanhydrid zugegeben wird.  
 Nach Beendigung der Veresterung wird das Gemisch in Wasser ein-  
 gegossen und die organische Phase bis zur neutralen Reaktion ge-  
 waschen und vom Lösungsmittel befreit. Der als Rückstand ver-  
 bliebene Steroid-21-salpetersäureester wird durch Behandeln

mit Lösungsmitteln und/oder durch Kristallisieren gereinigt. Als Lösungsmittel werden hauptsächlich Halogenkohlenwasserstoffe eingesetzt. Die Reaktionstemperatur, die im allgemeinen um 0°C liegt, sowie die Menge und das Mischungsverhältnis des verwendeten Salptersäure/Essigsäureanhydrid-Gemisches hängen davon ab, von welchem Steroid-21-alkohol ausgegangen wird. Die Salptersäure und das Essigsäureanhydrid werden vorzugsweise in einem Überschuß über die stöchiometrische Menge verwendet.

Die Umsetzung kann auf Dünnschichtchromatogrammen gut verfolgt werden, so daß der Endpunkt der Reaktion genau festzustellen ist.

Die Farbe der in der beschriebenen Weise erhaltenen Steroid-21-salpetersäureester ist blaßgelb oder grünlich. Sie können als Rohprodukt in einer Ausbeute von 85 bis 95% erhalten werden. Auf Grund dünnschichtchromatographischer Untersuchungen sind sie einheitlich und auf Grund analytischer Untersuchungen beträgt die Reinheit über 90%.

Diese Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist auch für die Herstellung von Salpetersäurediestern, Salpetersäuretriestern und Salpetersäuretetraestern geeignet. Wenn beispielsweise von einer solchen Verbindung der allgemeinen Formel II, in welcher C<sub>9</sub> - C<sub>11</sub> eine Gruppe der Formel



wird, werden durch die in der beschriebenen Weise erfolgende Veresterung Salpetersäurediester und/oder Salpetersäuretriestern



erhalten. Beispielsweise wird von Pregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20 dion ausgehend Pregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-dion-11,17,21-salpetersäuretriester erhalten.

Nach der zweiten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Steroid-21-salpetersäureester der allgemeinen Formel I auf an sich bekannten Reaktionswegen in andere erfindungsgemäße Verbindungen überführt. Wenn beispielsweise eine zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11 eine Doppelbindung aufweisende Verbindung, also eine solche, in welcher C<sub>9</sub> - C<sub>11</sub> der allgemeinen Formel I eine Gruppe der Formel

$$>C_9 = \overset{\text{H}}{\underset{|}{C_{11}}} -$$
 bedeutet, mit 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin umgesetzt wird, wird ein 9 $\alpha$ -Brom-11 $\beta$ -hydroxyderivat, also eine Verbindung, in welcher C<sub>9</sub> - C<sub>11</sub> der allgemeinen Formel I eine

Gruppe der Formel 
$$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ >C_9 - C_{11} \\ | \quad | \\ \text{Br} \quad \text{OH} \end{array} -$$
 bedeutet, erhalten. Dieses

Bromhydrin kann beispielsweise durch in an sich bekannter Weise erfolgende Abspaltung von Bromwasserstoff in ein Epoxyd, also eine Verbindung, in welcher C<sub>9</sub> - C<sub>11</sub> der allgemeinen Formel I

eine Gruppe der Formel 
$$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ >C_9 - C_{11} \\ \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \text{O} \end{array} -$$
 bedeutet, überführt werden.

Diese Epoxyde sind wichtige Ausgangssubstanzen für die Herstellung der in der Therapie sehr verbreitet angewandten Fluor enthaltenden Verbindungen.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden nicht als Beschränkung aufzufassenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Es wurden 15,7 cm<sup>3</sup> (23,59 g; 0,36 Mol) konzentrierter Salpetersäure (spezifisches Gewicht mindestens 1,50) unter Rühren und von außen erfolgreichem Kühlen bei -10°C 56,50 cm<sup>3</sup> (61,26 g; 0,6 Mol) Essigsäureanhydrid zugetropft. Die Temperatur wurde auf -10°C gehalten und es wurden 23,59 g (0,06 Mol) in 354 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöstes 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxypregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-16,17-acetonid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur 30 Minuten lang gerührt und anschließend in 1 500 cm<sup>3</sup> Eiswasser eingegossen. Nach der Abtrennung der wäßrigen Phase wurde diese 2-mal mit Chloroform extrahiert und danach wurden die mit der Chloroformphase vereinigten Chloroformauszüge bis zur neutralen Reaktion gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. So wurden 25,40 g blaßgelber kristalliner 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxypregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-16,17-acetonid-21-salpetersäureester erhalten. Das Produkt war bei der Dünnschichtchromatographie einheitlich.

Schmelzpunkt: 163 bis 169°C (unter Zersetzung).

Ausbeute: 95,5%.

Das aus einem aus Methylalkohol und Aceton im Verhältnis von 8 : 2 bestehenden Gemisch umkristallisierte Produkt zersetzte sich bei 168°C.

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 385$  (238 bis 239 m $\mu$ ; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>O<sub>7</sub>N (Molekulargewicht: 443,48).

Analyse:

berechnet: O = 25,25%;

gefunden: O = 24,90%.

Charakteristische Absorptionsmaxima: 5,80  $\mu$ , 6,01  $\mu$ ,  
6,08  $\mu$ , 6,17  $\mu$ , 6,25  $\mu$ , 7,80  $\mu$ , 9,30  $\mu$ , 9,57  $\mu$   
und 11,80  $\mu$ .

### Beispiel 2

Es wurden 5,05 cm<sup>3</sup> (7,57 g; 0,12 Mol) konzentrierter Salpetersäure (spezifisches Gewicht mindestens 1,50) unter Rühren und von außen erfolgreichem Kühlen bei -10°C 18,9 cm<sup>3</sup> (20,42 g; 0,20 Mol) Essigsäureanhydrid und danach 8,69 g (0,02 Mol) in 87 cm<sup>3</sup> Chloroform suspendiertes 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonid zugetropft. Das Steroid löste sich im Reaktionsgemisch im Laufe von 1 bis 2 Minuten. Das Reaktionsgemisch wurde bei einer Temperatur von -10°C 30 Minuten lang gerührt und in 250 cm<sup>3</sup> Eiswasser eingegossen. Die wäßrige Phase wurde 3-mal mit je 90 cm<sup>3</sup> Chloroform extrahiert. Im übrigen wurde in der im Beispiel 1 angegebenen Weise verfahren. So wurden 9,06 g gelbweißer kristalliner 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonid-21-salpetersäureester erhalten. Das Produkt war bei der Dünnschichtchromatographie einheitlich.

Schmelzpunkt: 203 bis 214°C (unter Zersetzung).

Ausbeute: 94,5%.

Der Zersetzungspunkt des nach mehrmaliger Umkristallisation aus Aceton erhaltenen weißen kristallinen Produktes betrug 210°C.

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 346$  (238 bis 239  $m\mu$ ; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>FN (Molekulargewicht: 479,51).

## Analyse:

berechnet: F = 3,96%;

gefunden: F = 3,84%.

Charakteristische Absorptionsmaxima: 3,00  $\mu$ , 5,80  $\mu$ , 6,00  $\mu$ , 6,06  $\mu$ , 6,17  $\mu$ , 6,25  $\mu$ , 7,82  $\mu$ , 9,27  $\mu$ , 9,46  $\mu$  und 11,80  $\mu$ .

Beispiel 3

Es wurden 2,52 cm<sup>3</sup> (3,78 g; 0,08 Mol) konzentrierter Salpetersäure bei -10°C 9,44 cm<sup>3</sup> (10,21 g; 0,10 Mol) Essigsäureanhydrid und 6,93 g (0,02 Mol) in 70 cm<sup>3</sup> Chloroform suspendiertes 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxypregn-4-en-3,20-dion zuge-  
tropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei -10°C 10 Minuten lang gerührt und danach in 250 cm<sup>3</sup> Eiswasser eingegossen. Die wäßrige Phase wurde 2-mal mit 70 cm<sup>3</sup> Chloroform extrahiert. Die Chloroformphasen wurden in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise aufgearbeitet. So wurden 6,80 g 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxypregn-4-en-3,20-dion-21-salpetersäureester erhalten.

Schmelzpunkt: 154 bis 159°C (unter Zersetzung).

Ausbeute: 86,8%.

Nach mehrfacher Umkristallisation aus Methylalkohol wurde ein bei der Dünnschichtchromatographie einheitliches Produkt mit einem Zersetzungspunkt von 159°C erhalten.

 $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 448$  (240 bis 241 m $\mu$ ; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).
Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>N (Molekulargewicht: 391,45).

## Analyse:

berechnet: O = 24,52%;

gefunden: O = 24,38%.

Charakteristische Absorptionsmaxima: 2,98  $\mu$ , 5,81  $\mu$ ,  
6,08  $\mu$ , 6,22  $\mu$ , 7,80  $\mu$  und 11,75  $\mu$ .

#### Beispiel 4

Es wurden 8,4 cm<sup>3</sup> (12,6 g; 0,20 Mol) konzentrierte Salpetersäure, 31,4 cm<sup>3</sup> (34,00 g; 0,33 Mol) Essigsäureanhydrid und 6,93 g (0,02 Mol) 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxypregn-4-en-3,20-dion nach Beispiel 3 umgesetzt und anschließend wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden lang bei 0°C gerührt. Im übrigen wurde in der im Beispiel 3 angegebenen Weise verfahren. So wurden 7,12 g 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxypregn-4-en-3,20-dion-17,21-di-(salpetersäureester) erhalten. Das Produkt war bei der Dünnschichtchromatographie einheitlich.

Schmelzpunkt: 127 bis 140°C (unter Zersetzung).

Ausbeute: 81,5%.

Der Zersetzungspunkt betrug nach der Umkristallisation des Rohproduktes aus einem aus Methylalkohol und Äther im Verhältnis von 1 : 1 bestehenden Gemisch und der nachfolgenden Umkristallisation aus Methylalkohol 141°C.

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 416$  (239 bis 240  $\mu$ ; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub> (Molekulargewicht: 436,45).

Analyse:

berechnet: O = 29,33%;

gefunden: O = 29,21%.

Charakteristische Absorptionsmaxima: 5,68  $\mu$ , 5,90  $\mu$ ,  
6,01  $\mu$ , 7,69  $\mu$ , 7,75  $\mu$  und 11,82  $\mu$ .

Beispiel 5

Es wurden 7,21 g (0,02 Mol) in 144 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöstes 16 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ ,21-dihydroxypregn-4-en-3,20-dion nach Beispiel 2 umgesetzt. Nach Aufarbeiten des Produktes wurde nahezu weißer kristalliner 16 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ ,21-dihydroxypregn-4-en-3,20-dion-21-salpetersäureester erhalten. Das Gewicht des bei der Dünnschichtchromatographie einheitlichen Produktes betrug 7,45 g.

Schmelzpunkt: 146 bis 159°C (unter Zersetzung).

Ausbeute: 92%.

Der Schmelzpunkt des aus Methylalkohol mehrfach umkristallisierten Produktes betrug 156°C (unter Zersetzung).

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 432$  (240 m $\mu$ ; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>6</sub>N (Molekulargewicht: 405,48).

Analyse:

berechnet: O = 23,68%;

gefunden: O = 23,87%.

Charakteristische Absorptionsmaxima: 2,98  $\mu$ , 5,80  $\mu$ , 6,01  $\mu$ , 6,20  $\mu$ , 7,80  $\mu$  und 11,70  $\mu$ .

Beispiel 6

Es wurde eine Suspension von 7,17 g (0,02 Mol) 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -Epoxy-17 $\alpha$ ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion in 92 cm<sup>3</sup> Chloroform nach Beispiel 2 umgesetzt. So wurden 7,84 g gelblichweißer ölig-kristalliner 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -Epoxy-17 $\alpha$ ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-21-salpetersäure-

ester erhalten.

Ausbeute 95,8%.

Durch Verreiben des Rohproduktes mit 16 cm<sup>3</sup> Äther wurden 6,42 g eines bei 148 bis 160°C unter Zersetzung schmelzenden weißen kristallinen Produktes erhalten. Das aus Methylalkohol mehrfach umkristallisierte Produkt zersetzte sich bei 165°C und war bei der Dünnschichtchromatographie einheitlich.

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 408$  (248 bis 249 m $\mu$ ; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>7</sub>N (Molekulargewicht: 403,42).

Analyse:

berechnet: O = 27,76%;

gefunden: O = 27,67%.

Charakteristische Absorptionsmaxima: 3,00  $\mu$ , 5,80  $\mu$ , 6,01  $\mu$ , 6,11  $\mu$ , 6,25  $\mu$ , 7,80  $\mu$ , 11,22  $\mu$  und 11,68  $\mu$ .

### Beispiel 7

Es wurde eine Lösung von 8,29 g (0,02 Mol) 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -Epoxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonid in 166 cm<sup>3</sup> Chloroform nach Beispiel 2 mit Salpetersäure und Essigsäureanhydrid zur Umsetzung gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang bei 0°C gerührt und in der im Beispiel 2 angegebenen Weise aufgearbeitet. So wurden 9,02 g blaßgelber kristalliner 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -Epoxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonid-21-salpetersäureester, der bei der Dünnschicht-

chromatographie einheitlich war, erhalten.

Schmelzpunkt: 145 bis 152°C (unter Zersetzung).

Ausbeute: 98,1%.

Das aus Methylalkohol mehrfach umkristallisierte Produkt schmolz bei 154°C (unter Zersetzung).

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 357$  (247 bis 248 m $\mu$ ; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>O<sub>8</sub>N (Molekulargewicht: 459,48).

Analyse:

berechnet: O = 27,86%;

gefunden: O = 27,60%.

Charakteristische Absorptionsmaxima: 5,78  $\mu$ , 5,99  $\mu$ , 6,06  $\mu$ , 6,13  $\mu$ , 6,23  $\mu$ , 7,78  $\mu$ , 9,27  $\mu$ , 9,62  $\mu$  und 11,70  $\mu$ .

### Beispiel 8

Es wurden Salpetersäure und Essigsäureanhydrid in den im Beispiel 4 angegebenen Mengen bei -10°C 15 Minuten lang mit einer Suspension von 7,17 g (0,02 Mol) 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxypregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion nach Beispiel 2 umgesetzt und das Reaktionsgemisch wurde in der im Beispiel 2 angegebenen Weise aufgearbeitet. So wurden 8,32 g gelblichweißer kristalliner 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxypregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-16,21-di-(salpetersäure-ester) erhalten. Das Produkt war bei der Dünnschichtchromatographie einheitlich und mit weniger als 0,1% Diol verunreinigt.



Schmelzpunkt: 172 bis 182°C (unter Zersetzung).

Ausbeute: 92,8%.

Das aus Aceton mehrmals umkristallisierte Produkt schmolz bei 174°C (unter Zersetzung).

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 385$  (237 bis 238  $\mu$ ;  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ).

Summenformel:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{N}_2$  (Molekulargewicht: 448,42).

Analyse:

berechnet: O = 32,11%;

gefunden: O = 31,96%.

Charakteristische Absorptionsmaxima: 3,12  $\mu$ , 5,77  $\mu$ , 6,01  $\mu$ , 6,08  $\mu$ , 6,12  $\mu$ , 6,20  $\mu$ , 7,22  $\mu$ , 7,80  $\mu$ , 8,75  $\mu$ , 9,60  $\mu$ , 11,62  $\mu$  und 14,25  $\mu$ .

#### Beispiel 9

Es wurden 11,0 g (0,025 Mol) des nach Beispiel 1 hergestellten 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxypregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-16,17-acetonid-21-salpetersäureesters in 220 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran gelöst. Zur Lösung wurden bei Zimmertemperatur 13,5 cm<sup>3</sup> (0,75 Mol) Wasser, 4,5 cm<sup>3</sup> (0,375 Mol) einer 60%-igen wäßrigen Überchlorsäurelösung und 5,38 g (0,019 Mol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin zugegeben. Die Lösung wurde vor Lichteinstrahlung geschützt bei 20 bis 25°C 1 Stunde lang gerührt und anschließend unter Rühren in eine Lösung von 2,7 g Natriumbisulfit in 100 cm<sup>3</sup> Wasser eingegossen. Die Suspension wurde  $\frac{1}{2}$  Stunde lang gerührt und danach wurde das Produkt abfiltriert und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. So wurden 13,30 g gelblichbrauner 9 $\alpha$ -Brom-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonid-21-salpetersäureester erhalten.

Bromhydringehalt: 101,0%.

Schmelzpunkt: 206 bis 214°C (unter Zersetzung).

Ausbeute: 98,5%.

Das aus einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Diisopropyläther umkristallisierte Produkt schmolz bei 202°C (unter Zersetzung).

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 275$  (241 bis 242 m $\mu$ ; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>BrN (Molekulargewicht: 540,42).

Analyse:

berechnet: Br = 14,79%;

gefunden: Br = 14,90%.

Charakteristische Absorptionsmaxima: 2,93  $\mu$ , 5,80  $\mu$ , 6,00  $\mu$ , 6,09  $\mu$ , 6,15  $\mu$ , 6,22  $\mu$ , 7,80  $\mu$ , 9,55  $\mu$  und 11,70  $\mu$ .

#### Beispiel 10

Es wurden 9,91 g (0,02 Mol) in 100 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöstes 9 $\alpha$ -Brom-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonid nach Beispiel 2 umgesetzt. So wurden 8,27 g 9 $\alpha$ -Brom-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonid-21-salpetersäure-ester erhalten. Der Bromhydringehalt des gelben kristallinen Produktes betrug 101,7%.

Schmelzpunkt: 201 bis 204,5°C.

Ausbeute: 76,5%.

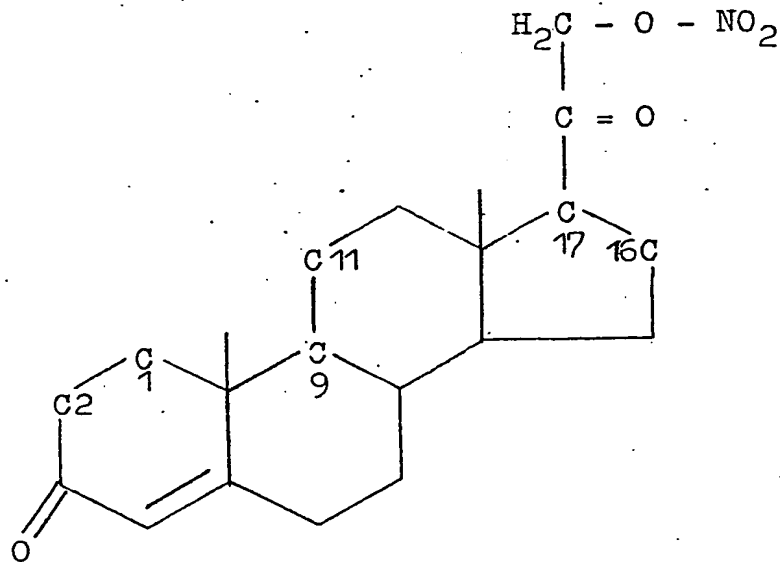
Das Produkt wurde aus einem aus Tetrahydrofuran und Diisopropyläther im Verhältnis von 1 : 1 bestehenden Gemisch umkristallisiert. Es war nach den IR- und UV-Spektren sowie nach den Ergebnissen dünnschichtchromatographischer Untersuchungen mit dem in der im Beispiel 9 beschriebenen Weise hergestellten Produkt identisch.  
Zersetzungspunkt: 202°C.

Patentansprüche

Patentansprüche

(1.)

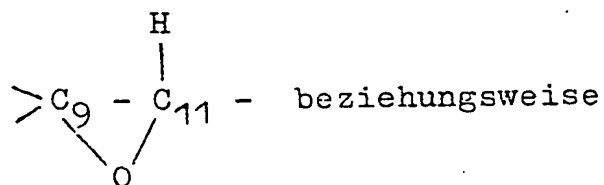
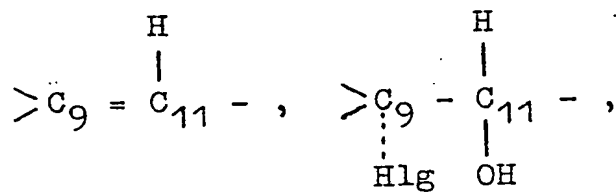
Steroid-21-salpetersäureester der Pregnanreihe der allgemeinen Formel

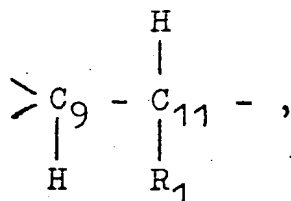


worin

$C_1 - C_2$  eine Einfach- oder Doppelbindung bedeutet,

$C_9 - C_{11}$  für eine Gruppe der Formeln





in welchen

Hlg

Halogen bedeutet

und

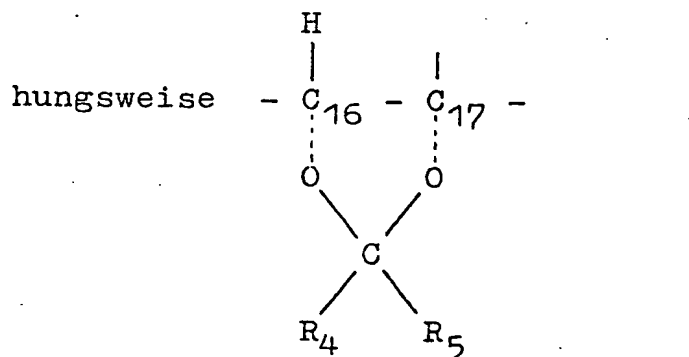
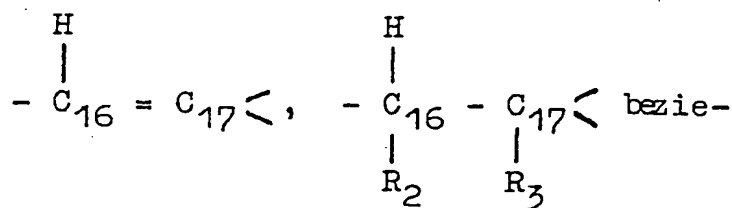
R<sub>1</sub>

eine α- oder  
β-Hydroxygruppe  
oder eine in Form  
eines Esterderiva-  
tes maskierte α-  
oder β-Hydroxygruppe  
darstellt,

steht.

und

C<sub>16</sub> - C<sub>17</sub> eine Gruppe der Formeln



in welchen

$R_2$

für Wasserstoff, einen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Methylrest, eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Hydroxygruppe oder eine in Form eines Esterderivates maskierte  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Hydroxygruppe steht,

$R_3$

eine  $\alpha$ -Hydroxygruppe oder eine in Form eines Esterderivates maskierte  $\alpha$ -Hydroxygruppe darstellt

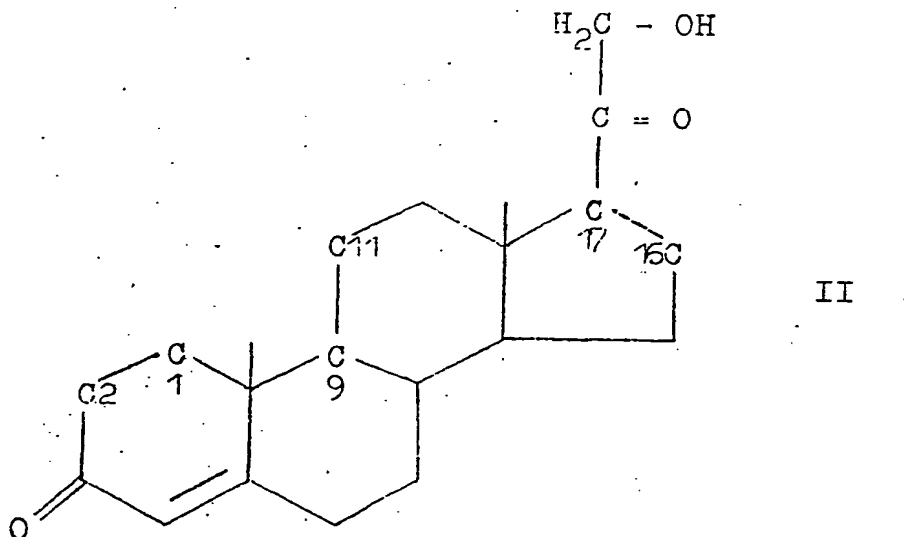
und

$R_4$  und  $R_5$  gleiche oder verschiedene Substituenten, und zwar Wasserstoff, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder, gegebenenfalls ringsubstituierte, Phenyl- oder Arylreste bedeuten,

darstellt.

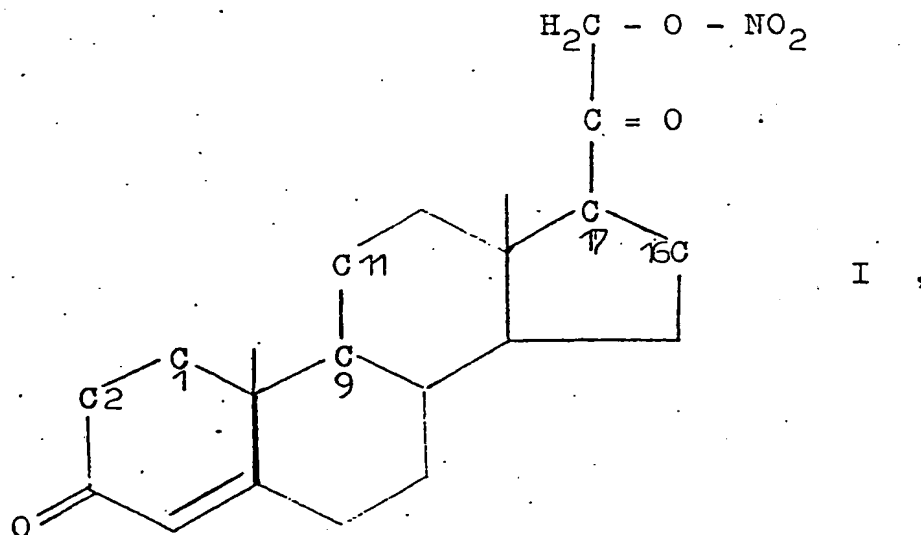
- 2.) Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 1 beziehungsweise mehreren der Verbindungen nach Anspruch 1 als Wirkstoff-beziehungsweise Wirkstoffen.
- 3.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) Steroid-21-alkohole der Pregnanreihe der allgemeinen Formel



worin  $C_1 - C_2$  ,  $C_9 - C_{11}$  ,  $C_{16} - C_{17}$  ,  
Hlg,  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  ,  $R_4$  und  $R_5$  wie im  
Anspruch 1 festgelegt sind, in an sich be-  
kannter Weise zu Steroid-21-salpetersäure-  
estern verestert oder

- b) Steroid-21-salpetersäureester der Pregnan-  
reihe der allgemeinen Formel



worin  $C_1 - C_2$  ,  $C_9 - C_{11}$  ,  $C_{16} - C_{17}$  ,  
Hlg,  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  ,  $R_4$  und  $R_5$  wie im  
Anspruch 1 festgelegt sind, in an sich be-  
kannter Weise in andere Steroid-21-salpeter-  
säureester der allgemeinen Formel I über-  
führt

und gegebenenfalls die erhaltenen Steroid-21-salpeter-  
säureester anschließend in an sich bekannter Weise  
isoliert.

- 4.) Verfahren nach Anspruch 3a, dadurch gekennzeichnet,  
daß man die Veresterung des Steroid-21-alkoholes der  
allgemeinen Formel II mit einem Gemisch von konzentrier-  
ter Salpetersäure und Essigsäureanhydrid durchführt.
- 5.) Verfahren nach Anspruch 3b, dadurch gekennzeichnet, daß  
man eine solche Verbindung der allgemeinen Formel I,  
bei welcher  $C_9 - C_{11}$  eine Gruppe der Formel



$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ >\text{C}_9 = \text{C}_{11} \end{array}$  - bedeutet, mit 1,3-Dibrom-5,5-dimethyl-  
hydantoin zur Umsetzung bringt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**